






B4

## COMPOSITION FOR BUCCAL APPLICATION

**Patent number:** JP2223511  
**Publication date:** 1990-09-05  
**Inventor:** SUTEIBUN KAARU BAAJIESU; KURISUTOFUAA BARI  
GEI; JIYOOJI FUORESUTO REBITSUKII  
**Applicant:** PROCTER & GAMBLE  
**Classification:**  
- international: A61K7/16  
- european: A61K7/16; A61K8/25; A61K8/41L; A61K8/43;  
A61Q11/00  
**Application number:** JP19890290936 19891108  
**Priority number(s):** US19880269227 19881109

## Also published as:

 EP0368130 (A2)  
 EP0368130 (A3)  
 EP0368130 (B1)  
 IE893597L (L)  
 IE63339 (B1)

more &gt;&gt;

## Abstract of JP2223511

**PURPOSE:** To obtain a paste tooth abrasion composition capable of manifesting an anti-plaque and an anti-gingivitis effects by blending a silica abrading agent having a good adaptability to a cationic treating agent with a nonionic thickening agent, surfactant and moisture preserving agent, and by containing an organic cationic treating agent and water. **CONSTITUTION:** This paste tooth abrasion composition consists of (a) 10-35wt.% silica abrading agent having a good adaptability with a cationic treating agent, (b) 0.25-2.0wt.% nonionic thickening agent, (c) a nonionic surfactant (e.g.; ethyleneoxide), (d) a nonionic moisture maintaining agent (e.g.; sorbitol), (e) 0.1-5.0wt.% organic cationic treating agent (e.g.; a substituted guanidine) and water. The composition exhibits an anti-plaque/an anti-gingivitis effects. The maximum effectiveness of the active ingredients is manifested by this composition ratio. It is preferable to add zinc ion further to this composition.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A)

平2-223511

⑤Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 7/16

識別記号

庁内整理番号

6971-4C

⑬公開 平成2年(1990)9月5日

審査請求 未請求 請求項の数 13 (全7頁)

⑭発明の名称 口内用組成物

⑰特 願 平1-290936

⑱出 願 平1(1989)11月8日

優先権主張 ⑳1988年11月9日㉑米国(US)㉒269227

⑳発 明 者 ステイーブン、カー アメリカ合衆国オハイオ州、シヤロンビル、メーブル、ア  
 ル、バージェス ペニユ、3517

㉑発 明 者 クリストファー、バ アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ブライアーフイ  
 リ、ゲイ ールド、コート、11943

㉒発 明 者 ジョージ、フオレス アメリカ合衆国オハイオ州、ハミルトン、コールゲイト、  
 ト、レビツキー ウエイ、9593

㉓出 願 人 ザ、プロクター、エン アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクタ  
 ド、ギャンブル、カン ー、エンド、ギャンブル、ブラザ(番地なし)  
 バニー

㉔代 理 人 弁理士 佐藤 一雄 外2名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

口内用組成物

## 2. 特許請求の範囲

1. (a) カチオン系治療剤と良好な適合性  
 を有するシリカ研磨剤10～35% ;

(b) ノニオン系増粘剤0.25～2.0% ;

(c) ノニオン系界面活性剤0.50～2.0% ;

(d) ノニオン系保湿剤30～70% ;

(e) 有機カチオン系治療剤0.1～5.0% ;  
 及び

(f) 水

から本質的になる練歯磨剤組成物。

2. 保湿剤がソルビトール、プロピレングリ  
 コール、グリセリン及びそれらの混合物からなる  
 群より選択される、請求項1に記載の練歯磨剤組  
 成物。

3. 界面活性剤がエチレンオキシド及びプロ

ピレンオキシドのブロックコポリマー類、POE  
 ソルビタンエステル類、ソルビタン脂肪酸エス  
 テル類、エトキシ化脂肪酸類、PEGエステル類  
 並びにそれらの混合物からなる群より選択される、  
 請求項1又は2に記載の練歯磨剤組成物。

4. 有機カチオン系治療剤が四級アンモニウ  
 ム化合物、置換グアニジン類及びそれらの混合物  
 からなる群より選択される、請求項1～3のい  
 ずれか一項に記載の練歯磨剤組成物。

5. シリカ研磨剤がアルカリ土類金属イオン  
 10～300ppmを含有したものであって、  
 RDA値少なくとも40、油吸収値70～100  
 ccg/100g、充填密度0.24～0.055  
 g/ml、強熱減量値4～6%、平均粒径2～15  
 μmにおいてBET表面積10～300m<sup>2</sup>/g、硫  
 酸イオンレベル約0.25%以下及びpH範囲  
 4.0～7.5で特徴付けられる、請求項1～4  
 のいずれか一項に記載の練歯磨剤組成物。

6. カチオン系治療剤が置換グアニジンであ  
 る、請求項1～5のいずれか一項に記載の練歯磨

剤組成物。

7. 亜鉛イオン源を更に含有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の練歯磨剤組成物。

8. 界面活性剤がPEG40・SDISである、請求項1～7のいずれか一項に記載の練歯磨剤組成物。

9. 増粘剤がヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グアーガム、イナゴマメガム及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項1～8のいずれか一項に記載の練歯磨剤組成物。

10. 置換ピグアニドがジグルコン酸クロロヘキシジンである、請求項6～9のいずれか一項に記載の練歯磨剤組成物。

11. 亜鉛イオン源が乳酸亜鉛である、請求項7～10のいずれか一項に記載の練歯磨剤組成物。

12. フッ化物イオン源を更に含有する、請求項1～11のいずれか一項に記載の練歯磨剤組成物。

- 3 -

年10月3日付米国特許第4,118,474号；コロドニー(Colodney)らの1980年12月23日付米国特許第4,241,049号；ドノヒュー(Donohue)の1975年12月9日付米国特許第3,925,543号；及びカーチス(Curtis)らの1981年3月17日付米国特許第4,256,731号の各明細書がある。更に欧州特許第181,161号明細書では、カチオン系ビスピグアニド及び亜鉛を含有した無フッ化物口内衛生製品について開示している。亜鉛及び有機カチオン系治療剤について開示した更にもう1つの参考文献は、ビンソン(Vinson)らの1977年5月10日付米国特許第4,022,880号明細書である。

イオン性治療剤含有歯磨剤を処方する場合に遭遇する特有の問題は、処方剤中における薬剤の有効性を確保することである。このような薬剤と錯体形成することにより薬剤の機能を発揮しえなくさせてしまう、いくつかの慣用的歯磨剤成分がある。

- 5 -

成物。

13. フッ化物イオン源がフッ化ナトリウムで、増粘剤がヒドロキシエチルセルロースである、請求項12に記載の練歯磨剤組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 技術分野

本発明は有機カチオン系治療剤及びこの薬剤と優れた適合性を有するシリカ研磨剤を含有した練歯磨剤組成物に関する。

#### 背景

ブラーク/歯肉炎及び口臭を抑制するための抗菌剤の使用は、長年にわたり認識されてきた。抗菌剤を含有した口内用組成物について開示した参考文献としては、ハリソン(Harrison)の1976年2月10日付米国特許第3,937,805号；ヘフィー(Laefele)の1976年2月10日付米国特許第3,937,807号；ガッファー(Gaffer)らの1978年3月21日付米国特許第4,080,441号；ガッファーらの1978

- 4 -

治療剤との適合性を改善するために用いられてきた1つのアプローチは、シリカをフッ化水素酸で処理することである。このような開示は、ジギリオ(Diguilio)の1975年1月21日付米国特許第3,862,307号明細書にある。有機カチオン系治療剤及び更に適合性のシリカ研磨剤を含有する歯磨剤組成物について開示したもう1つの特許は、ベネディクト(Benedict)の1979年6月5日付米国特許第4,157,387号明細書である。更に大きな適合性は、研磨剤を水溶性ポリマーでコーティングすることにより得られる。治療剤と優れた適合性を有するシリカ研磨剤について開示した更にもう1つの特許は、ウェーソン(Wason)の1987年12月20日付米国特許第4,421,527号明細書である。研磨剤は、ケイ酸アルカリ金属をアルカリ土類金属でその酸性化後に処理することにより得られる。これらすべての参考文献及び前記文献は、参考のため本明細書に組み込まれる。

先行技術では抗ブラーク/抗歯肉炎剤及び適合

- 6 -

研磨剤を含有した口内用組成物について開示しているけれども、更に優れた実施の必要性がなおも存在している。

本発明の目的は、抗ブラーク／抗歯肉炎効果を発揮する練歯磨剤組成物を提供することである。

本発明のもう一つの目的は、活性成分の最大有効性を発揮するようにバランスがとれた練歯磨剤組成物を提供することである。

本発明の更にもう一つの目的は、有機カチオン系治療剤を含有した練歯磨剤を提供することである。

本発明の更にもう一つの目的は、亜鉛イオンを含有した口内用組成物を提供することである。

本発明の更にもう一つの目的は、上記組成物の使用によるブラーク／歯肉炎の抑制方法を提供することである。

これらの及び他の目的は、下記の詳細な説明から容易に明らかとなるであろう。

本明細書で用いられるすべてのパーセンテージ及び比率は、他に指摘のない限り重量による。更

に、すべての測定は他に指摘のない限り25℃で行われている。

#### 発明の要旨

本発明は抗ブラーク／抗歯肉炎効果を発揮する練歯磨剤組成物に関し、この組成物は：

- (a) カチオン系治療剤と良好な適合性を有するシリカ研磨剤；
- (b) ノニオン系増粘剤；
- (c) ノニオン系界面活性剤；
- (d) ノニオン系保湿剤；
- (e) 有機カチオン系治療剤；

及び

- (f) 水

を含んでいる。これらの組成物によるブラーク／歯肉炎の抑制方法も、本明細書で開示されかつ特許請求されている。

#### 発明の具体的な説明

本発明の組成物の必須及び任意成分は、以下で詳細に記載されている。

本明細書で用いられる“安全有効”とは、ブラ

- 7 -

ーク／歯肉炎を抑制するために十分であって、一方口腔の硬及び軟質組織にとって安全な化合物を意味する。

本明細書で用いられる“含む（含有する）”という用語は、治療剤本来の機能を発揮しうようそれらの能力を妨げない限り様々な付加成分が本発明の組成物中で共に使用可能であることを意味する。

#### シリカ研磨剤

歯磨用研磨剤は径で約0.1～約10μの粒子サイズを通常有し、歯象牙質を過度に研磨しないのであればいかなるシリカ研磨物質であってもよい。しかしながら、研磨剤は抗菌剤と高度の適合性を有するものであることが好ましい。これらには、例えばペーダー（Pader）らの1970年11月3日付発行米国特許第3,538,230号明細書に記載されたようなシリカキセロゲル；ジギリオの1975年1月21日付発行米国特許第3,862,307号明細書に記載されたようなフッ化水素酸処理非晶質シリカ研磨剤；及びJ.

- 8 -

J. ベネディクトの1979年6月5日付米国特許第4,157,387号明細書に記載されたようなカチオン系ポリマーでコーティングされたシリカ研磨剤がある。これらすべての特許は、参考のため本明細書に組み込まれる。

他のシリカ研磨剤としては、J. M. ヒューバー社（J.M. Huber Corporation）製の実験用シリカがある。このような沈降研磨剤は、アルカリ土類金属イオン約10～300ppmを含有しており、RDA値少なくとも40、油吸収値約70～100ccs/100g、充填密度約0.24～0.055g/ml、強熱減量値約4～6%、平均粒径約2～15μにおいてBET表面積約10～300m<sup>2</sup>/g、硫酸イオンレベル約0.25%以下及びpH範囲4.0～7.5で特徴付けられる。

J. M. ヒューバー社の実験用シリカの製造方法によれば、約77～91℃範囲の反応温度で約2.0対3.3のSiO<sub>2</sub>対X<sub>2</sub>O（Xはアルカリ金属である）モル比を有するケイ酸アルカリ金属の水溶液を形成し、二酸化ケイ素の沈殿が実質

- 9 -

- 83 -

- 10 -

上終了するまで硫酸で酸性化し、しかる後pHが6.0以下になるまで硫酸添加を続け、反応温度より高い10~30℃の温度で10~30分間にわたり熟成し、得られたスラリーを濾過し、新鮮水で固体生成物を洗浄して硫酸イオン濃度を0.25%以下に低下させ、得られた湿潤ケーキを水中でかつ攪拌条件下で再スラリー化し、上記スラリー中乾燥回収生成物に対し10~300ppmの範囲内で上記湿潤ケーキにアルカリ土類金属イオンを加えうるに十分な量で十分可溶性のアルカリ土類金属塩又は化合物の形として十分なアルカリ土類金属イオンを加え、得られた混合物を攪拌して上記二酸化ケイ素の表面上に有効レベルで上記アルカリ土類金属処理付着させ、酸性化してpHを5.5以下に低下させ、乾燥し、固体生成物を回収する。

研磨剤は、約10~約35%、好ましくは約15~約27%のレベルで存在する。

#### ノニオン系増粘剤

本発明で有用なノニオン系増粘剤としては、ヒ

ドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グアーガム、イナゴマメガム及びそれらの混合物がある。増粘剤は、約0.25~約2.0%、好ましくは約0.75~約1.75%のレベルで存在する。

#### ノニオン系界面活性剤

本組成物で有用なノニオン系界面活性剤としては、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのブロックコポリマー類、POEソルビタンエステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類、エトキシ化脂肪酸類及びPEGエステル類がある。好ましい界面活性剤は、PEG(40)ジイソステアリン酸ソルビタンである。界面活性剤は、約0.50~約2.0%、好ましくは約0.9~約1.5%のレベルで用いられる。

#### ノニオン系保湿剤

本組成物で有用な保湿剤としては、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール及びそれらの混合物がある。保湿剤は、約30~約70%、

— 11 —

好ましくは約40~約65%のレベルで存在する。

#### 有機カチオン系治療剤

有機カチオン系治療剤としては、四級アンモニウム化合物のようなものがある。抗ブラーク抗菌内炎四級アンモニウム化合物としては、四級窒素上の1又は2の置換基が炭素原子約8~20、典型的には10~18の炭素鎖長（典型的には、アルキル基）を有し、残りの置換基が炭素原子1~7、典型的にはメチル又はエチル基のような少数の炭素原子（典型的には、アルキル又はベンジル基）を有する化合物がある。ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンザルコニウムクロリド、ドミフェンブロミドドデシルジメチル(2-フェノキシエチル)アンモニウムブロミド、ベンジルジメチルステアリルアンモニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド及び四級化5-アミノ-1,3-ビス(2-エチルヘキシル)-5-メチルヘキサヒドロピリミジンが、典型的な四級アンモニウム抗菌剤の例である。

他の抗菌抗ブラーク四級アンモニウム化合物は、

— 12 —

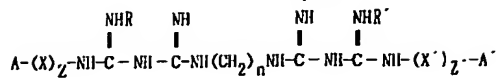
ハイアミン(Hyamine) 1622としても知られるベンゼトニウムクロリド又はジイソブチルフェノキシエトキシエチルジメチルベンジルアンモニウムクロリドである。口内用組成物において、この物質は、虫歯形成及び歯周疾患の抑制を通常伴う歯ブラーク形成の抑制によって口内衛生を促進する上で非常に有効である。このタイプの他のカチオン系抗菌剤は例えば米国特許第2,984,639号、第3,325,402号、第3,431,208号及び第3,703,583号並びに英国特許第1,319,396号の各明細書で記載されており、いずれも参考のため本明細書に組み込まれる。

本組成物で用いられる他の有用な有機カチオン系治療剤は、置換グアニジン類である。本発明の置換グアニジン類としては、下記一般式を有するビスビグアニド化合物がある：

— 13 —

—84—

— 14 —



上記式中 A 及び A' は各々 (1) 炭素原子 1～約 4 のアルキルもしくはアルコキシ基、ニトロ基又はハロゲン原子で場合により置換されたフェニル基；(2) 炭素原子約 1～約 12 のアルキル基；又は (3) 炭素原子 4～約 12 の脂環基のいずれかを表す；X 及び X' は各々炭素原子 1～3 のアルキレン基を表す；Z 及び Z' は各々 0 又は 1 のいずれかである；R 及び R' は各々水素、炭素原子 1～約 12 のアルキル基又は炭素原子 7～約 12 のアラルキル基のいずれかを表す；n は 2～12 の整数である；ポリメチレン鎖

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> は場合により酸素又はイオウ原子、芳香族核等で遮断されている。上記化合物の水溶性塩が本発明用に好ましい。適切な水溶性塩としては、塩化物、フッ化物、特に酢酸塩がある。好ましい置換グアニジンはクロロヘキシジン - [1, 6 - ジ (N<sup>5</sup> - p - クロロフェニル - N - ジグア

- 15 -

許第 3, 678, 154 号の各明細書は、このような塩及びその他について開示している。本組成物は、高率でフッ化物イオンを利用可能にする。

他の望ましい任意成分は亜鉛イオン源である。使用可能な亜鉛化合物の例は、下記有機及び無機陰イオンの亜鉛塩である：酢酸、安息香酸、ホウ酸、臭化物、炭酸、クエン酸、塩化物、グリセリン酸、ヘキサフルオロケイ酸、二乳酸（三水合物）、硝酸、フェノールスルホン酸、ケイ酸、炭素原子 8～18 のアルカン酸、例えばステアリン酸亜鉛、サリチル酸、スズ酸、硫酸、タンニン酸、チタン酸、テトラフルオロホウ酸、酸化物、過酸化物、酒石酸等の陰イオン。亜鉛化合物は単独でも又は混合でも用いられる。

用いられる亜鉛化合物の量は、約 0.1～約 1.5%、好ましくは約 0.2～約 0.5% の亜鉛イオンを供給しうるに十分であるべきである。

本組成物の pH 及び／又は口内におけるその pH は、約 4.5～約 7.5、好ましくは約 5.0～約 7.0 である。

- 17 -

ニド) ヘキサン]、特にジグルコン酸塩である。

カチオン系抗菌剤は、本組成物中安全有効レベルで用いられる。このレベルはかかるレベルのいずれであってもよく、通常約 0.1～約 5.0%、好ましくは約 0.3～約 1.5%、最も好ましくは約 0.75～約 1.25% である。

#### 任意成分

多くの他の成分が、更に有効に又は美的上快適にするため本組成物中に含有させてもよい。

1 つのこのような任意成分は、フッ化物イオン源である。抗虫歯効果を更に発揮させるためには、約 0.0025～約 5.0 重量%、好ましくは約 0.005～約 2.0 重量% のフッ化物濃度を示す十分な量で歯磨剤中に水溶性フッ化合物を存在させることが普通である。好ましいフッ化物は、フッ化ナトリウム、フッ化第一スズ、フッ化インジウム及びモノフルオロリン酸ナトリウムである。ノリス (Norris) らの 1960 年 7 月 26 日付発行米国特許第 2,946,725 号及びウィダー (Widder) らの 1972 年 7 月 18 日付発行米国特

- 16 -

香味及び甘味剤も練歯磨剤組成物に加えることができる。適切な香味剤としては、冬緑油、ペパーミント油、スベアミント油、サッサfras油及び丁子油がある。使用可能な甘味剤としては、アスパルテーム、アセスルフェーム、サッカリン、デキストロース、レブローズ及びナトリウムシクラメートがある。香味及び甘味剤は、通常約 0.005～約 2 重量% のレベルで歯磨剤中に用いられる。

本組成物で有用な他の任意成分は抗着色剤である。他の抗菌剤の場合と同様に、本組成物で用いられる物質はかなり高レベルで用いられた場合に着色を引き起こすことがある。抗着色剤としては、参考のため本明細書に組み込まれるカーチスらの 1981 年 5 月 17 日付米国特許第 4,256,731 号明細書で開示されているようなカルボン酸類がある。他の物質としては、ヘフィールの 1976 年 2 月 10 日付米国特許第 3,937,807 号明細書で開示されているようなアミノカルボキシレート化合物；ガッファーらの 1978

- 85 -

- 18 -

年3月21日付米国特許第4,080,441号明細書で開示されているようなジカルボン酸エステル類;及びガッファーらの1978年10月3日付米国特許第4,118,474号明細書で開示されているようなホスホノ酢酸がある。これら特許もすべて参考のため本明細書に組み込まれる。本明細書で記載されたものに加えて他の多くの物質が使用可能である。用いられる場合、これらの物質は通常0.05%以上の量である。抗着色活性剤は、カチオン系抗菌化合物と共に同一組成物中でも又は逐次用いられる別の組成物中であっても用いられる。

#### 製造方法

本発明の練歯磨剤キャリア組成物は、本例で記載されたような方法を用いて製造することができる。

#### 組成物の用法

本発明では、その方法面において、口腔内に安全有効量の抗菌剤を適用する。通常、少なくとも約0.001gの量の抗菌剤が有効である。

- 19 -

#### 例1~6

以下は、本発明で代表的な練歯磨剤である:

成 分 (%)	1	2	3	4	5	6
ソルビトール	36.288	36.288	36.288	36.600	36.288	36.288
グリセリン	34.625	34.625	34.625	34.625	34.625	34.625
シリカ	20.202	20.202	20.202	20.202	20.202	20.202
PEG 40 SDIS <sup>2</sup>	1.212	1.212	-	-	1.212	1.212
マッキン (Mackin)101 <sup>2</sup>	-	-	1.212	-	-	-
プルロニック (Pluronic)F127 <sup>2</sup>	-	-	-	0.900	-	-
改質グリーム (Gleen) フレーバー	0.808	0.808	0.808	0.808	0.808	0.808
CHグルコネート (20%溶液)	5.350	5.350	5.350	5.350	5.350	5.350
ナトロゾール (Natrosol)250M <sup>1</sup>	1.515	1.515	1.515	1.515	1.515	1.515
製品pH	5.9	5.6	5.9	6.2	5.1	5.5

<sup>1</sup> ヒドロキシエチルセルロースであるアクアロン社(Aqualon Inc.)製のノニオン系結合剤

<sup>2</sup> ノニオン系界面活性剤

- 21 -

下記例は、本発明の範囲内に属する好ましい態様について更に説明かつ実証している。本例は単に説明のためだけであって、本発明の限定として解釈されるべきでなく、その多くのバリエーションがその精神及び範囲から逸脱せずに可能である。他に指示のない限り、すべてのパーセンテージは以下において重量による。

- 20 -

歯磨剤組成物を製造する場合、ソルビトール及びグリセリン70%をミックスタンクに加え、66℃の加熱を開始する。望ましい温度に到達したら、シリカを攪拌下に加え、分散する。十分な攪拌を維持して、不溶性シリカの沈澱を防止する。シリカを完全に分散させた後、界面活性剤、フレーバー及びクロロヘキシジンを加え、溶解させる。

結合剤系は、最初に別の容器内の残りのグリセリン中に結合剤(ヒドロキシエチルセルロース)を分散させることにより加える。結合剤がよく分散したら、混合物を主ミックスタンクに加える。得られたペーストを10分間ミックスする。

最後に、ペーストを練り、常法で脱気して、いづれの残留塊及び封入空気も除去する。

- 86 -

- 22 -

例 7

上記組成物は、クロルヘキシジンの優れた有効性を発揮する。

成 分	v/v%
フッ化ナトリウム	0.320
乳酸亜鉛	1.300
ナトロゾール250H	1.200
グリセリン	16.400
PEG 6	1.000
ソルビトール70%溶液	37.310
ヒューバーCHX-シリカ	27.000
二酸化チタン	0.700
PEG 40 SDIS	1.200
アセスルフェーム・K	0.375
AZ15フレーバーブレンド	1.000
水	10.000
*ジグルコン酸クロルヘキシジン(20v/v%溶液)	2.120
FD&C ブルーNo.1 (1%)	0.075
	100.000

\*0.4v/v%に相当

出願人代理人 佐 藤 一 雄